



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 115 433** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 39/07, 39/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5060604/14, 28.08.1992

(46) Дата публикации: 20.07.1998

(56) Ссылки: Инструкция по применению вакцины сибиреязвенной СТИ живой сухой от 03.03.88.

(71) Заявитель:
Научно-исследовательский институт
микробиологии МО РФ

(72) Изобретатель: Садовой Н.В.,
Кравец И.Д., Селиваненко Г.М., Харечко
Г.С., Садовая Е.А., Васильев П.Г., Литусов
Н.В., Елагин Г.Д., Супотницкий М.В.

(73) Патентообладатель:
Научно-исследовательский институт
микробиологии МО РФ

(54) ВАКЦИНА СИБИРЕЯЗВЕННАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ

(57) Реферат:

Использование: медицина, для получения вакцин сибиреязвенной комбинированной. Сущность изобретения: вакцина содержит живые споры бескапсульного штамма *Bac. anthracis* СТИ и протективный антиген *Bac. anthracis*. Содержание компонентов в одной прививочной дозе коммерческого варианта вакцины: живых спор штамма *Bac. anthracis*

СТИ -40 - 60 млн; протективного антигена *Bac. anthracis* 30-40 ИД₅₀; геля гидроокиси алюминия не более 2,5 мг, где ИД₅₀ - среднеэффективная иммунизирующая единица для белых мышей. Вакцинация проводится один раз в год, прочный иммунитет формируется к 7 - 10 сут. Возможна иммунизация на фоне антибиотикотерапии. 5 табл.

RU 2 115 433 C1

RU 2 115 433 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 115 433** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 39/07, 39/40**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5060604/14, 28.08.1992

(46) Date of publication: 20.07.1998

(71) Applicant:
Nauchno-issledovatel'skij institut
mikrobiologii MO RF

(72) Inventor: Sadovoj N.V.,
Kravets I.D., Selivanenko G.M., Kharechko
G.S., Sadovaja E.A., Vasil'ev P.G., Litusov
N.V., Elagin G.D., Supotnitskij M.V.

(73) Proprietor:
Nauchno-issledovatel'skij institut
mikrobiologii MO RF

(54) **MIXED ANTHRAX VACCINE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: vaccine has living spores of noncapsule strain of Bac. anthracis CTI and protective antigen of Bac. anthracis. A single dose of commercial variant of vaccine has: living spores of strain Bac. anthracis CTI - 40-60 mln; protective antigen of Bac. anthracis - 30-40

ИД₅₀ and aluminium hydroxide gel 2.5 mg, not above, where ИД₅₀ - mean effective immunizing unit for albino mice. Vaccination is carried out one time per a year, expressing immunity is formed in 7-10 days. Immunization at antibiotic therapy background is possible. EFFECT: improved quality of vaccine. 5 tbl

RU 2 1 1 5 4 3 3 C 1

RU 2 1 1 5 4 3 3 C 1

Изобретение относится к лекарственным препаратам, содержащим антигены, в частности к сибиреязвенным вакцинам, и может быть использовано в медицине и ветеринарии.

Уже известна адсорбированная сибиреязвенная вакцина (anthrax vaccine fdrorbed - далее адсорбированная вакцина), производимая Michigan Departament of Public Health (Lansing, Michigan 48909) по License N 99 (руководство по применению "Anthrax vaccine adsorbed"). Вакцина представляет собой специальный жидкий препарат, содержащий следующие компоненты:

протективный антиген Bacillus anthracis (ПА), получаемый при культивировании бескапсульного штамма сибиреязвенного микроба в синтетической среде;

гидрохлорид алюминия - 4,8 мг/доза вакцины;

формальдегид - 0,02%;

хлорид бензетония - 0,0025%.

Вакцина выпускается в 5 мл флаконах. Каждый флакон содержит 10 доз (5 мл).

Вакцина используется следующим образом. Выполняется первичная иммунизация, включающая три подкожные инъекции по 0,5 мл вакцины с интервалом в две недели и затем три дополнительных подкожных инъекции по 0,5 мл вакцины через 6, 12 и 18 мес. При сформировании иммунитета рекомендуется выполнять ежегодно по одной бустерной подкожной инъекции по 0,5 мл.

Недостатком адсорбированной вакцины является сложная схема ее применения и низкая защитная эффективность. Последнее обусловлено тем, что действие адсорбированной вакцины направлено лишь на предотвращение заключительного этапа инфекционного процесса - поражения макроорганизма токсичными продуктами сибиреязвенного микроба. Создание антитоксического иммунитета защищает от клинических проявлений заболевания, однако не исключает развития начальных стадий инфекционного процесса - колонизации Bacillus anthracis в области входных ворот и инвазии во внутреннюю среду организма. Низкая защитная эффективность адсорбированной вакцины обуславливает необходимость многократной вакцинации - отсюда и сложная схема применения такой вакцины.

Общим существенным признаком с заявляемой вакциной является использование в качестве одного из иммуногенов протективного антигена Bacillus anthracis. Адсорбированная вакцина, производимая Michigan Departament of Public Health, является коммерческим препаратом, разрешенным для использования в США и ряде других стран.

Наиболее близкой к заявляемой является вакцина сибиреязвенная СТИ живая сухая (далее - живая вакцина). Вакцина представляет собой взвесь живых спор бескапсульного сибиреязвенного штамма СТИ в 30% глицерине (Инструкция по применению вакцины сибиреязвенной СТИ живой сухой). Выпускалась Предприятием по производству бактериальных препаратов Тбилисского НИИ вакцин и сывороток (380042, Тбилиси, ул. Готца 3) в виде лиофилизированного препарата,

содержащего $4 \cdot 10^9$ - $5 \cdot 10^9$ живых спор в ампуле. Непосредственно перед использованием препарат разводится в 30% растворе глицерина. Вакцинация проводится двумя способами: накожным (плановая вакцинация) и подкожным безыгольным (по эпидемическим показаниям). Первичная иммунизация проводится двукратно с интервалом в 21 день, ревакцинация - через год однократно. Одна накожная прививочная доза должна содержать от $4 \cdot 10^8$ до $5 \cdot 10^8$, одна подкожная от $4 \cdot 10^7$ до $5 \cdot 10^7$ живых спор. Доза для ревакцинации та же, что и при первичном применении.

Недостатком живой вакцины является длительный латентный период и период нарастания (до 3 - 4 нед) и относительно короткий период высокой специфической резистентности, что проявляется "пробоем" иммунитета в первые 5 - 14 сут и через 3 мес после иммунизации (среди всех заболевших сибирской язвой от 6,4 до 27,7% составляли люди, ранее привитые живой вакциной - Бургасов с соавт. //Журн. микробиолог., эпидемиол. и иммунолог. - 1976).

Указанные недостатки обусловлены тем, что формирование поствакцинального иммунитета после применения живой вакцины связано с колонизацией, размножением и последующей диссеминацией по лимфатическим путям микробов вакцинного штамма. Наряду с этим, живая вакцина обеспечивает формирование специфического иммунитета, воздействующего в первую очередь на начальные этапы инфекции (антибактериальный иммунитет), и в случае генерализации процесса недостаточно эффективно предотвращает токсические эффекты, наблюдаемые на заключительной стадии заболевания.

Общим существенным признаком с заявляемой вакциной является использование в качестве одного из иммуногенов живых спор Bacillus anthracis штамма СТИ.

Вакцина сибиреязвенная СТИ живая сухая - коммерческий препарат, разрешенный для использования в СССР (СНГ).

Задачей изобретения является создание в короткие сроки высокой и длительно сохраняющейся специфической невосприимчивости к возбудителю сибирской язвы.

Поставленная задача решается благодаря тому, что вакцина сибиреязвенная, содержащая споры бескапсульного вакцинного штамма Bacillus anthracis СТИ, дополнительно содержит ПА сибиреязвенного микроба. ПА сибиреязвенного микроба может быть сорбирован на носителе и/или находиться в простой смеси со спорами вакцинного штамма Bacillus anthracis. Соотношение компонентов в одной прививочной дозе коммерческого варианта вакцины следующее:

живых спор Bacillus anthracis СТИ - 40 - 60 млн,

ПА сибиреязвенного микроба - 30 - 40 ИД₅₀,

геля гидроокиси алюминия не более - 2,5 мг,

где ИД₅₀ - среднеэффективная иммунизирующая единица для белых мышей (ИД₅₀ см. в Дербин М.И. с соавт. //Журн.

микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1977. N 2 - С. 63 - 67).

Доза для иммунизации людей содержится в 0,5 мл предложенной вакцины. Первичная иммунизация проводится один раз в год подкожно.

Сопоставляя значения показателей косвенных тестов и уровни защищенности против подкожного и аэрогенного заражения вирулентными культурами сибиреязвенного микроба, определенные на экспериментальных животных, с динамикой клеточных и гуморальных показателей специфической резистентности у людей, можно экстраполировать, что напряженный иммунитет после однократного применения заявляемой сибиреязвенной вакцины обеспечивает защиту от развития инфекции не менее чем у 80 - 90% привитых. Прочный иммунитет формируется к 7 - 10 сут и сохраняется в течение 6 мес, а через 9 - 12 мес определяется примерно у 50 - 70% вакцинированных. Наряду с этим, высокий уровень специфической резистентности после однократного применения живой вакцины (прототип) развивается к 21 сут у 55 - 65%, сохраняется до 4 мес у 30 - 40%, до 6 мес - у 15 - 20% и до 9 - 12 мес - лишь у 5 - 10% привитых. После аппликации адсорбированной вакцины (аналог) иммунитет формируется к 7 - 10 сут у 70 - 80% и сохраняется до 4 месяцев только у 10 - 15% вакцинированных.

Между совокупностью существенных признаков заявляемого объекта и достигаемым техническим результатом существует причинно-следственная связь, а именно:

1. Полноценный иммунитет против сибирской язвы предполагает наличие специфической защищенности против агрессивного воздействия спор, вегетативных клеток (антибактериальный иммунитет) и экзотоксина (антитоксический иммунитет) - что достигается в заявленном изобретении сочетанием обоих антигенных компонентов в одном вакцинном препарате и проявляется высокой и длительно сохраняющейся специфической невосприимчивостью к заражению возбудителем сибирской язвы.

2. Короткие сроки формирования специфической невосприимчивости обусловлены действием на иммунную систему макроорганизма ПА, тогда как использование только живых спор вакцинного штамма *Bacillus anthracis* предполагает длительный латентный период в иммунном ответе на их введение.

Изобретение позволяет:

1. Повысить безопасность персонала, работающего в эпидемических очагах сибирской язвы и в лабораторных условиях.

2. Сократить расходы на иммунизацию людей и животных.

3. Проводить иммунизацию на фоне антибактериальной терапии сибирской язвы.

Предложенную вакцину получают следующим образом.

Споровую суспензию *Bacillus anthracis* штамма СТИ-1 разводят стерильным физиологическим раствором хлористого натрия до концентрации 200 ± 40 млн спор в 1 мл, а препараты сорбированного протективного антигена - до содержания 140 ± 20 ИД₅₀ в 1 мл для белых мышей.

Равные объемы разведенных препаратов сводят в одной емкости и тщательно перемешивают в течение 15 - 20 мин. Полученный полуфабрикат вакцины разливают по 5,0 мл в ампулы емкостью 10,0 мл. Все операции проводятся с выполнением правил асептики.

Вакцина названа "Вакцина сибиреязвенная комбинированная".

Вакцина сибиреязвенная

комбинированная представляет собой жидкий препарат, разделяющийся при стоянии на бесцветную надосадочную жидкость и осадок светло-бежевого или светло-коричневого цвета. При встряхивании вакцины образуется гомогенная суспензия, медленно оседающая при стоянии. Появление мутности, цветности и опалесценции надосадочной жидкости, а также посторонних частиц, неразбивающихся комков и хлопьев не допускается.

Стандартизацию содержания монокомпонентов в одной дозе препарата осуществляют по общему количеству, количеству живых и нормально окрашивающихся по Цилию-Нильсену спор, антигенной активности, а также по содержанию общего азота и окиси алюминия. Штамм *Bacillus anthracis* СТИ-1 содержит одну плазмиду с молекулярной массой 100 - 120 МД. Концентрация спор вакцинного штамма СТИ в препарате составляет 80 - 120 млн/мл, количество живых и нормально окрашивающихся по Цилию-Нильсену спор находится в пределах 90 - 95%, содержание ПА - 60 - 80 среднеэффективных иммунизирующих единиц для белых мышей (ИД₅₀)/мл, антигенная активность со

специфическим гамма-глобулином - не менее 50 единиц/мл, содержание общего азота - не более 0,4 мг/мл и окиси алюминия - не более 5 мг/мл. Препарат не должен содержать посторонней микрофлоры, иметь pH $7,2 \pm 0,1$ и обладать высокой иммуногенностью, индекс резистентности (ИР - отношение ЛД₅₀ для привитых к ЛД₅₀ непривитых животных) для морских свинок не менее 25000. Срок годности вакцины - два года с возможным продлением, в случае положительных результатов переконтроля, еще на один год.

Возможность осуществления заявляемого изобретения показана следующими примерами.

Пример 1. Получение вакцины сибиреязвенной комбинированной.

Споровую суспензию *Bacillus anthracis* СТИ разводят стерильным физиологическим раствором хлористого натрия до концентрации 200 ± 40 млн спор в 1 мл, а препараты сорбированного ПА - до содержания 140 ± 20 ИД₅₀ в 1 мл для белых мышей. Равные объемы разведенных препаратов сводят в одной емкости и тщательно перемешивают в течение 15 - 20 мин. Полученный полуфабрикат вакцины разливают по 0,5 мл в ампулы емкостью 10,0 мл. Все операции проводятся с выполнением правил асептики.

Пример 2. Напряженность поствакцинального иммунитета после иммунизации заявляемой вакциной и вакцинами-аналогами.

Для определения напряженности поствакцинального иммунитета животных

иммунизировали различными дозами заявляемой вакцины и вакцин-аналогов. Вакцинацию живой (прототип) и адсорбированной химической (аналог) вакцинами проводили дважды с интервалом в 21 сут, а для заявляемой - однократно. Заражение животных проводили подкожно на 21 сут после последней прививки, путем введения нарастающих количеств спор 2-й вакцины Ценковского (от 100 тыс до 1 млрд). Напряженность иммунитета определяли по показателю ИР, показателю превентивных свойств сыворотки крови (ПСС см. Бургасов П.Р. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1972. - N 6. - С. 142 - 147), титрам иммунофлюоресцирующих антител (ИФ, см. Фофанов П.Е. и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. - 1981.-N6.- С. 108 - 110) и интенсивности внутрикожной аллергической пробы (АП, см. Шляхов Э.Н. Сибиреязвенная аллергия. - Кишинев, 1968) с антраксом. Результаты приведены в табл. 1.

Анализ данных, приведенных в табл. 1, показывает, что эффективность заявляемой вакцины, примененной однократно, в 5 - 15,3 раза выше по сравнению с двукратными прививками только живой или только адсорбированной вакцинами. Напряженность поствакцинального иммунитета находится в прямой зависимости от величины доз применяемых препаратов. Наибольшей эффективностью обладает препарат заявляемой вакцины, содержащей в своем составе 50 млн живых спор, 30 - 40 среднеэффективных иммунизирующих единиц (ИД₅₀) ПА для белых мышей (адсорбирован на 2,0 - 2,5 мг гидроксида алюминия).

Эффективность заявляемой вакцины по сравнению с вакцинами-аналогами была оценена в экспериментах на кроликах при подкожном заражении животных на 21 сут возрастающим количеством спор вирулентного штамма.

Анализ данных, приведенных в табл. 2, показывает, что заявляемая вакцина в равнозначных дозах обеспечивает формирование в 7,5 - 28 раз более напряженного иммунитета по сравнению с вакциной-прототипом (живой) и аналогом (химической). Наибольшей эффективностью, как и в опытах на морских свинках, обладал препарат заявляемой вакцины, содержащий в своем составе 50 млн живых спор и 30 - 40 ИД₅₀ ПА для белых мышей.

Пример 3. Динамика поствакцинального иммунитета после иммунизации заявляемой вакциной и вакцинами-аналогами.

Эксперименты по исследованию динамики развития иммунитета после однократного подкожного применения заявляемой вакцины, содержащей в объеме 0,5 мл 40 - 60 млн живых спор, 30 - 40 ИД₅₀ ПА и 2,0 - 2,5 мг окиси алюминия, проводили на кроликах и обезьянах павианах гамадрилах. В качестве контроля служили группы животных, которым однократно подкожно вводили только две человеко-дозы вакцины СТИ (100 млн спор) или только адсорбированную вакцину (60 - 80 ИД₅₀ ПА). Заражение животных осуществляли подкожным введением спор вирулентной тест-культуры *Bacillus anthracis*. Результаты приведены в табл. 3 и 4.

Анализ результатов, приведенных в табл.

3 и 4, показал, что уже через 5 сут после однократной иммунизации заявляемой вакциной защищенными от заражения возбудителем сибирской язвы были 39,1%, а через 7 сут - 81,1% кроликов. Дальнейшее повышение поствакцинального иммунитета определялось на 10 сут - свыше 94% кроликов и обезьян были устойчивыми против инфицирования вирулентной тест-культурой *Bacillus anthracis*. Высокий уровень специфической резистентности, обеспечивающий выживаемость после заражения свыше 84% обезьян, сохранялся в течение 6 мес, а через год после вакцинации напряженный иммунитет выявлялся у 57,1% животных.

Наряду с этим, на 7 сут после однократной иммунизации вакциной СТИ (прототип) устойчивыми к заражению были лишь 20% кроликов, а на 10 сут - 46,7% кроликов и 38,9% обезьян. Достаточно выраженный иммунитет формировался только через 3 - 4 нед у 73,3% и 83,8% павианов гамадрилов, сохранялся до 3 мес у 44% кроликов и 50% обезьян. После заражения, проведенного через 6 и 12 мес, выживало соответственно лишь 33,3% и 7,7% павианов гамадрилов.

Однократное применение адсорбированной вакцины (аналог) сопровождалось быстрым развитием напряженного иммунитета, обеспечивающего выживаемость 73,3 - 93,3% кроликов и обезьян при инфицировании животных на 7 - 10 сут, который, однако, сохранялся лишь непродолжительное время.

При анализе среднegrupповых показателей косвенных тестов иммунитета у кроликов и обезьян, привитых различными вакцинами, можно сделать заключение о том, что иммунитет, формирующийся после однократного применения адсорбированной вакцины, характеризуется более высокими показателями ПСС, и наоборот - подкожное введение живой вакцины вызывает более интенсивное образование антител, выявляемых ИФ-методом. Наряду с этим, однократная иммунизация животных заявляемой вакциной сопровождалась развитием высокого уровня специфической резистентности, определяемой как по ППС, так и по ИФ-тестам.

Пример 4. Безвредность и реактогенность заявляемой вакцины.

Безвредность и реактогенность заявляемой вакцины изучали в экспериментах на 120 кроликах и 36 обезьянах павианах гамадрилах в соответствии с требованиями ГИСК им. Л.А.Тарасевича в сравнении с живой и адсорбированной вакцинами. Все препараты применяли однократно подкожно по 5 прививочных доз шприцевым и безыгольным методами. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 21 сут.

На 2 - 6 сут после вакцинации наблюдалось (для всех вакцин) кратковременное и незначительное (6 - 8%) снижение массы животных, восстановление которой происходило уже к 8 - 10 сут. На месте аппликации заявляемой и адсорбированных вакцин формировались типичные "узелки-депо" без признаков инфильтрации и некроза. Изменения показателей периферической крови характеризовались умеренным и кратковременным (3 - 14 сут) повышением

СОЭ и увеличением общего количества лейкоцитов. Повышение в ряде случаев температуры тела у животных не превышало 1°C от принятых физиологических значений. Указанные выше изменения регистрировались примерно с одинаковой частотой у всех групп животных.

При гистологическом исследовании не было обнаружено каких-либо проявлений патологического характера на месте введения препаратов и во внутренних органах.

Таким образом, сравнительными исследованиями установлено, что заявляемая сибиреязвенная вакцина, как и применяемые в настоящее время для иммунизации людей и животных препараты живой (прототип) и адсорбированной (аналог) вакцин, является безвредной и умеренно реактогенной.

Пример 5. Прививочная доза у человека.

Определение величины прививочной дозы заявляемой вакцины осуществляли по принципу выбора минимально дозы, обеспечивающей формирование у привитых высокого уровня специфической защиты и не вызывающей повышенного числа поствакцинальных реакций. С этой целью испытывали три дозы препарата: предварительно выбранную в экспериментах на модельных животных и содержащую в объеме 0,5 мл 40 - 60 млн живых спор, 30 - 40 ИД₅₀ ПА и 2 - 2,5 мг окиси алюминия, а также дозы в два раза меньше и в два раза больше по сравнению с ней. Прививочные дозы живой и адсорбированных вакцин составляли соответственно 50 млн живых спор и 37 ИД₅₀ ПА. Каждую дозу вакцины вводили 20 добровольцам (опыт был согласован со специалистами ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Результаты исследования приведены в табл. 5.

Приведенные в табл. 5 данные показывают, что предварительно выбранная величина прививочной дозы заявляемой вакцины в экспериментах на модельных животных (1,0) обеспечивает формирование высокого уровня специфического иммунитета у людей. Увеличение прививочной дозы препарата в два раза (2,0) вызывало лишь незначительный рост среднegrupповых показателей изученных тестов. Наряду с этим, уменьшение прививочной дозы заявляемой вакцины в два раза (0,5) сопровождалось существенным снижением значений среднegrupповых показателей ПСС, ИФ и АП, а их индивидуальные положительные (защитные) уровни определялись соответственно только у 12, 14 и 15 привитых. Кроме того, у 3 из 20 вакцинированных отрицательными одновременно были все исследованные тесты.

Применение живой споровой (прототип) и адсорбированной (аналог) вакцин по данным косвенных методов вызывало у людей формирование менее напряженного иммунитета по сравнению с заявляемой вакциной. Антитела в непрямой реакции иммунолюоресценции в титрах 1/2 - 1/4 после введения живой вакцины выявлялись у 13 и защитный уровень ПСС - у 8 привитых, а после аппликации адсорбированной вакцины - соответственно у 12 и 10 человек. Кроме того, у 5 и 4 добровольцев, привитых соответственно живой и адсорбированной

вакцинами, отрицательными были все три косвенных теста оценки иммунитета.

Таким образом, в результате проведенных исследований в наблюдениях на добровольцах выбрана величина прививочной дозы заявляемой вакцины для человека, содержащая в объеме 0,5 мл 40...60 млн живых спор вакцинного штамма СТИ, 30 - 40 ИД₅₀ ПА и не более 2,5 мг окиси алюминия. По показателю реактогенности заявляемая вакцина не отличается от живой и адсорбированной вакцин, а по иммунологической эффективности существенно их превосходит.

Заявляемая вакцина является коммерческим препаратом, разрешенным для использования в Российской Федерации приказом N 132 от 16.04.92 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для производства вакцины в Научно-исследовательском институте микробиологии Министерства обороны Российской Федерации построена технологическая линия.

Вакцина применяется следующим образом.

Вакцинацию проводят подкожным способом. Ампулу встряхивают до образования равномерной взвеси. Место прививки обрабатывают этиловым спиртом либо его смесью с эфиром. Вводимая доза - 0,5 мл.

Прививки проводит средний медицинский персонал под руководством врача. Периодичность введения - 1 раз в год.

Противопоказания:

1. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения. Прививки проводят не ранее, чем через 1 мес после выздоровления (ремиссии). После вирусного гепатита и менингококковой инфекции прививки проводят не ранее, чем через 6 мес.

2. Туберкулез в активной форме.

3. Аллергические заболевания (бронхиальная астма, астматический бронхит и др.).

4. Болезни сердечно-сосудистой системы, печени и почек в стадии декомпенсации.

5. Прогрессирующие заболевания нервной системы, травма нервной системы с остаточными явлениями, эпилепсия с частыми припадками, инсульт.

6. Диффузные болезни соединительной ткани.

7. Болезни кожи.

8. Болезни крови.

9. Злокачественные новообразования.

10. Иммунодефициты.

11. Беременность.

Форма выпуска: по 5 мл в ампуле.

Условия хранения и транспортировки: хранится в темном сухом месте, при температуре не выше 10°C. Разрешается транспортировать всеми видами крытого транспорта при температуре не выше 10°C.

Формула изобретения:

Вакцина сибиреязвенная комбинированная, содержащая живые споры бескапсульного штамма *Bacillus anthracis* СТИ, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит протептивный антиген сибиреязвенного микроба при следующем соотношении компонентов в

одной прививочной дозе:
Живые споры Bacillus anfracis СТИ - 40 -
60 млн
Протективный антиген сибиреязвенного

микроба - 30 - 40 ИД 50
Гель гидроокиси алюминия - Не более 2,5
мг
Физиологический раствор - До 0,5 мло

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 1 5 4 3 3 C 1

RU ? 1 1 5 4 3 3 C 1

Таблица 1

Напряженность иммунитета морских свинок,
иммунизированных заявляемой вакциной и вакцинами-аналогами

Вакцина (компоненты)	Дозы, чел. доз	Показатели косвенных тестов иммунитета			ИР
		ПСС, индекс ($\bar{x} \pm m$)	ИФ, обратный титр ($\bar{x}_r \cdot x_m$)	АП, % положитель- ных реакций	
Заявляемая ^{1'} (живые споры + ПА)	1,0±1,0	0,78±0,09	3,30 (2,96...3,69)	10	90000
Заявляемая ^{1'} (живые споры + ПА)	1,0±0,2	0,52±0,08	2,30 (2,07...2,55)	80	35000
Заявляемая ^{1'} (живые споры + ПА)	0,2±1,0	0,69±0,10	2,50 (2,19...2,85)	85	40000
Заявляемая ^{1'} (живые споры + ПА)	0,2±0,2	0,37±0,05	1,92 (1,74...2,12)	80	23000
Живая ^{2'}	1,0±1,0	0,42±0,10	2,25 (1,96...2,59)	90	7000
Живая ^{2'}	0,2±0,2	0,21±0,06	1,59 (1,47...1,74)	65	3000
Адсорбированная ^{2'}	1,0±1,0	0,74±0,12	4,08 (3,66...4,54)	100	60000
Адсорбированная ^{2'}	0,2±0,2	0,39±0,07	1,92 (1,74...2,12)	65	28000

Примечания:

1. Однократное введение.
2. Двукратное введение.

Таблица 2

Напряженность иммунитета у кроликов,
привитых различными дозами заявляемой вакцины и вакцинами-аналогами

Вакцина (компоненты)	Дозы, чел. доз	Показатели косвенных тестов иммунитета		ИР
		ПСС, индекс ($\bar{x} \pm m$)	ИФ, обратный титр ($\bar{x}_r \cdot x_m$)	
Заявляемая (живые споры + ПА)	1,0±1,0	0,78±0,10	5,28 (4,23...6,59)	625000
Заявляемая (живые споры + ПА)	1,0±0,5	0,51±0,8	2,64 (2,30...3,03)	111600
Заявляемая (живые споры + ПА)	0,5±1,0	0,62±0,08	3,48 (2,79...4,34)	221750
Живая	2,0	0,34±0,06	2,09 (1,88...2,31)	22175
Адсорбированная	2,0	0,65±0,09	1,97 (1,75...2,25)	83000

Таблица 3

Динамика иммунитета у кроликов,
однократно привитых заявляемой вакциной и вакцинами-аналогами

Вакцина	Сроки исследований, сут	ПСС, индекс ($\bar{x} \pm m$)	ИФ, обратный титр ($\bar{x}_r \pm m$)	Выжило из числа зараженных
Заявляемая	3	0,11±0,02	0,0	1/15
	5	0,15±0,03	0,0	9/23
	7	0,23±0,04	0,0...1,0	30/37
	10	0,38±0,07	1,27 (1,12...1,43)	37/39
	21	0,69±0,12	3,18 (2,69...3,76)	38/38
	90	0,42±0,09	2,10 (1,88...2,35)	22/25
Живая	3	0,0	0,0	0/10
	5	0,12±0,03	0,0	0/20
	7	0,17±0,05	0,0	6/30
	10	0,21±0,04	0,0...1,0	14/30
	21	0,22±0,07	2,19 (1,96...2,44)	22/30
	90	0,19±0,05	1,42 (1,29...1,57)	11/25
Адсорбированная	3	0,10±0,02	0,0	1/10
	5	0,18±0,03	0,0	6/20
	7	0,27±0,05	0,0...1,0	22/30
	10	0,35±0,07	1,09 (1,00...1,20)	28/30
	21	0,56±0,11	2,15 (1,96...2,37)	30/30
	90	0,12±0,04	0,0	4/25

Таблица 4

Динамика иммунитета у обезьян,
однократно привитых заявляемой вакциной и вакцинами-аналогами

Вакцина	Сроки исследований, сут	ПСС, индекс ($\bar{x} \pm m$)	ИФ, обратный титр ($\bar{x}_r \pm m$)	Выжило из числа зараженных
Заявляемая	10	0,32±0,07	1,18 (1,12...1,26)	17/18
	30	0,74±0,11	3,64 (3,40...3,90)	14/14
	90	0,39±0,07	1,95 (1,73...2,19)	12/12
	180	0,21±0,05	1,17 (1,07...1,29)	11/13
	360	0,11±0,02	0,0...1,0	8/14
Живая	10	0,19±0,05	0,0...1,0	7/18
	30	0,29±0,06	1,98 (1,77...2,23)	10/12
	90	0,16±0,04	1,42 (1,29...1,57)	6/12
	180	0,12±0,03	0,0...1,0	4/12
	360	0,0	0,0	1/13
Адсорбированная	10	0,36±0,06	1,12 (1,08...1,17)	16/19
	30	0,62±0,10	2,17 (1,94...2,42)	12/12
	90	0,14±0,03	0,0...1,0	3/12
	180	0,0	0,0	0/12

Таблица 5

Сравнительная иммунологическая эффективность заявляемой
вакцины и вакцин-аналогов в наблюдениях на добровольцах

Вакцина	Вводимая доза	Среднегрупповые показатели косвенных тестов иммунитета		
		ПСС, индекс ($\bar{x} \pm m$)	ИФ, обратный титр ($\bar{x}_r \pm m$)	АП, % положительных реакций
Заявляемая	0,5	0,38±0,05	2,83 (2,54...3,16)	75
	1,0	0,55±0,09	5,68 (4,76...6,79)	95
	2,0	0,63±0,11	6,07 (5,09...7,26)	100
Живая	1,0	0,26±0,05	2,33 (2,07...2,64)	75
Адсорбированная	1,0	0,44±0,07	2,07 (1,81...2,39)	65

RU 2 1 1 5 4 3 3 C 1

RU 2 1 1 5 4 3 3 C 1